

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

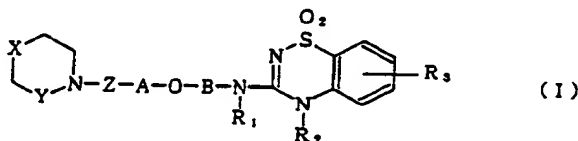


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 285/24, 417/12 A61K 31/54	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/20666 (43) 国際公開日 1992年11月26日 (26. 11. 1992)
(21) 国際出願番号 PCT/J92/00672 (22) 国際出願日 1992年5月22日 (22. 05. 92) (30) 優先権データ 特願平3/149927 1991年5月24日 (24. 05. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大腸薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大野友靖 (OHNO, Tomoyasu) [JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市原町244-2 Saitama, (JP) 矢野伸吾 (YANO, Shingo) [JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市仲町12-13 シュターンハイム1-402 Saitama, (JP) 藤原耕介 (FUJIWARA, Kosuke) [JP/JP] 〒771-12 徳島県板野郡藍住町矢上字安任172-3 Tokushima, (JP) 味岡廣房 (AJIOKA, Hirofusa) [JP/JP] 〒771-12 徳島県板野郡藍住町東中富字敷地傍6-2 Tokushima, (JP) 山本紀之 (YAMAMOTO, Noriyuki) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市大原町野神48-3 Tokushima, (JP)	山田省三 (YAMADA, Shozo) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市大津町吉永64-4 Tokushima, (JP) 梶谷 亮 (KAJITANI, Makoto) [JP/JP] 〒350-12 埼玉県日高市武蔵台1-25-8 Saitama, (JP) (74) 代理人 弁理士 田村 巖 (TAMURA, Iwao) 〒560 大阪府豊中市寺内1丁目4番5-103号 田村特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : BENZOTHIADIAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 ベンゾチアジアジン誘導体

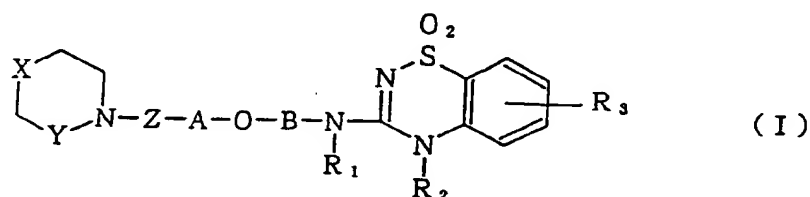


(57) Abstract

A benzothiadiazine derivative represented by general formula (I), a hydrate and acid addition salt thereof, and a remedy for peptic ulcer containing said derivative, said hydrate or said salt as an active ingredient. In formula (I) X represents methylene or a lower alkyl-substituted nitrogen atom; Y and Z represent each methylene or carbonyl; A represents phenylene which may be substituted by methoxycarbonyl; B represents lower alkylene or lower alkenylene; R₁ represents hydrogen, acetoxyacetyl, cyclohexylmethyl, or benzyl wherein the benzene ring may be substituted by lower alkoxy, halogen, nitro, lower alkyl, methylenedioxy or hydroxyl; R₂ represents lower alkyl or phenyl; and R₃ represents hydrogen, halogen or lower alkoxy, provided that the case where X, Y and Z represent each methylene, A represents unsubstituted phenylene, B represents lower alkylene, and R₁ represents hydrogen is excluded.

(57) 要約

一般式 (I)



(式中、Xはメチレン基又は低級アルキル基で置換された窒素原子を表わし、Y及びZはメチレン基又はカルボニル基を表わし、Aはメトキシカルボニル基で置換されてもよいフェニレン基を表わし、Bは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を表わし、R₁は水素原子、アセトキシアセチル基、シクロヘキシルメチル基又はベンゼン環が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、メチレンジオキシ基もしくは水酸基で置換されてもよいベンジル基を表わし、R₂は低級アルキル基又はフェニル基を表わし、R₃は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表わす。但し、X、Y及びZがメチレン基で、Aが無置換フェニレン基、Bが低級アルキレン基、R₁が水素原子である場合は除く。)で表わされるベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩、並びに該誘導体、その水和物又はその酸付加塩を有効成分とする消化性潰瘍治療剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンプレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
AU	オーストラリア	FR	フランス	MR	モリタニア
BB	バルバドス	GA	ガボン	MW	マラウイ
BE	ベルギー	GN	ギニア	NL	オランダ
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャード
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	MG	マダガスカル	US	米国
ES	スペイン	ML	マリ		

- 1 -

明 細 書

ベンゾチアジアジン誘導体

(技術分野)

本発明は、新規なベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩に関する。本発明化合物は、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用を有し、消化性潰瘍治療剤として有用である。

(背景技術)

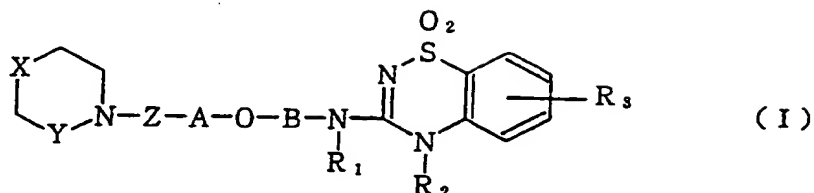
胃又は十二指腸に生ずる潰瘍は主として胃酸の過剰分泌によるものであり、最近ではヒスタミンH₂受容体におけるその作用を遮断することによつて胃酸の分泌を抑制しようとする薬剤が幾つか知られている。現在この系統の薬剤としてはシメチジン、ファモチジン等、数種が既に市販されている。しかしながら、これらヒスタミンH₂受容体作用薬は高い治療効果を示す反面、その後の再発頻度が高いことが問題視されてきており、このため胃粘膜保護作用を有する抗潰瘍薬との併用が試みられるようになってきている。従つて、胃酸分泌抑制作用を有すると共に胃粘膜保護作用を有することが望ましく、これら両方の作用を有する薬剤の開発が強く望まれている。

(発明の開示)

本発明者は、上記背景技術の問題点に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(I)で表される新規なベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩が優れた胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用を有し、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

- 2 -

即ち、本発明は一般式 (I)



(式中、Xはメチレン基又は低級アルキル基で置換された窒素原子を表わし、Y及びZはメチレン基又はカルボニル基を表わし、Aはメトキシカルボニル基で置換されてもよいフェニレン基を表わし、Bは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を表わし、R₁は水素原子、アセトキシアセチル基、シクロヘキシルメチル基又はベンゼン環が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、メチレンジオキシ基もしくは水酸基で置換されてもよいベンジル基を表わし、R₂は低級アルキル基又はフェニル基を表わし、R₃は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表わす。但し、X、Y及びZがメチレン基で、Aが無置換フェニレン基、Bが低級アルキレン基、R₁が水素原子である場合は除く。)で表わされるベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩を提供するものである。

一般式 (I) で表わされる本発明化合物は、優れた胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用を有しており、消化性潰瘍の治療に有効である。

従つて、本発明は、上記一般式 (I) の化合物、その水和物又はその酸付加塩の有効量と薬学的担体とを含有する消化性潰瘍治療剤を提供するものである。

又、本発明は、上記一般式 (I) の化合物の有効量を患者に投与することを特徴とする消化性潰瘍の治療方法を提供するものである。

上記一般式 (I) において、Xの窒素原子の置換基としての低級アルキル基、R₂で示される低級アルキル基及びR₁のベンゼン環の置換基としての低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、好

ましくはメチル基又は n -ブチル基が挙げられる。 R_3 で示される低級アルコキシ基及び R_1 のベンゼン環の置換基としての低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 n -ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、 n -ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基が挙げられる。 R_3 で示されるハロゲン原子及び R_1 のベンゼン環の置換基としてのハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を例示でき、好ましくは塩素原子が挙げられる。

又上記一般式(I)において、Aとしてはフェニレン基が好ましく、メタ置換体がより好ましい。Bで示される低級アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6のアルキレン基が挙げられ、好ましくはトリメチレン基が挙げられる。低級アルケニレン基としては、例えばビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基等の炭素数2~6のアルケニレン基が挙げられ、これらはシス及びトランスのいずれの異性体をも取り得るが、好ましくはシス-ブテニレン基が挙げられる。

尚、 R_1 において置換されたベンジル基としては、置換基を1~5個、好ましくは1~3個有する。

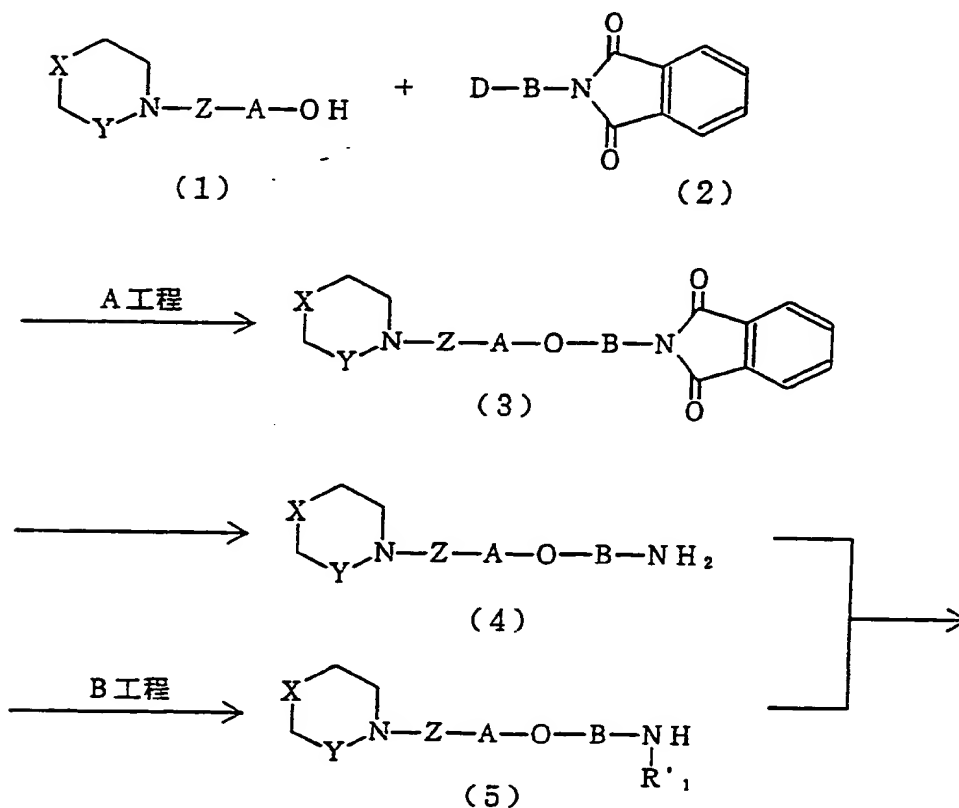
本発明のベンゾチアジアジン誘導体の酸付加塩としては、その薬学的に許容される塩、例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、シユウ酸、フマル酸等の有機酸との塩が挙げられる。

上記一般式(I)の化合物のうち、好ましい化合物としては、X、Y及びZがメチレン基であり、Aがフェニレン基、Bがトリメチレン基、 R_1 がメトキシ基で置換されたベンジル基、 R_2 が低級アルキル基、 R_3 が水素原子であるもの、或いはX、Y及びZがメチレン基であり、Aがフェニレン基、Bがブテニレン基、 R_1 が水素原子、 R_2 が低級アルキル基、 R_3 が水素原子であるものが好ましい。最も好ましい化合物としては、X、Y及びZがメチレン基であり、Aがメタ置換

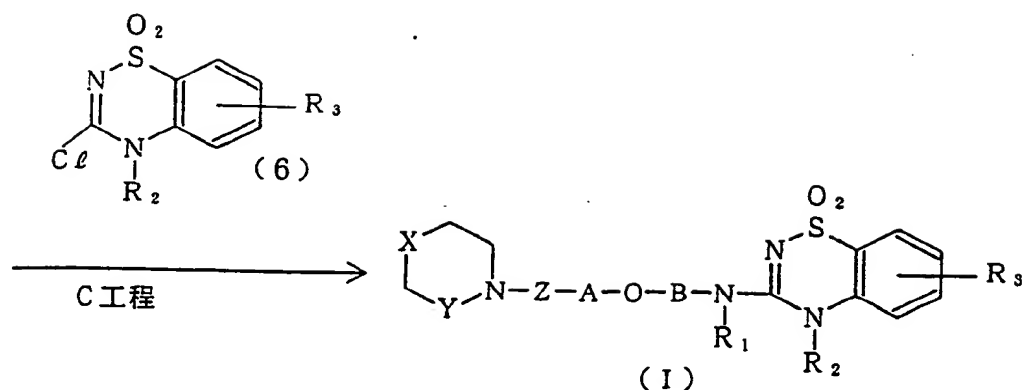
フエニレン基、Bがトリメチレン基、R₁がメトキシ基で置換されたベンジル基、R₂がメチル基又はn-ブチル基、R₃が水素原子であるもの、或いはX、Y及びZがメチレン基であり、Aがメタ置換フエニレン基、Bがシス-ブテニレン基、R₁が水素原子、R₂がメチル基又はn-ブチル基、R₃が水素原子であるものが挙げられる。

一般式（Ⅰ）で表わされる本発明化合物は、例えば下記反応工程式（i）に示す方法に従い製造することができる。

<反応工程式 (i) >



- 5 -



(式中、Dはハロゲン原子を、R'₁はアセトキシアセチル基、シクロヘキシルメチル基又はベンゼン環が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、メチレンジオキシ基もしくは水酸基で置換されてもよいベンジル基を示す。X、Y、Z、A、B、R₁、R₂及びR₃は前記に同じ。)

(A工程)

一般式(1)で表わされる化合物と一般式(2)で表わされる公知化合物とを特開昭56-115750号及び特開平2-178号の方法に準じて、適当な溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、一般式(3)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類が例示できる。反応に際しては一般式(1)の化合物に対し、一般式(2)の化合物を1~3倍モル量程度、塩基を1~2倍モル量程度用いるのがよい。又、反応温度は0~100℃、好ましくは10~70℃であり、反応時間は1~24時間程度で完結する。

上記で得られる化合物(3)を通常用いられるヒドラジン分解に従い脱保護することにより、一般式(4)で表わされる化合物を得ることができる。

(B工程)

一般式(4)で表わされるアミノ化合物に適当な溶媒中、酸塩化物、脂肪族アルデヒド又は芳香族アルデヒド化合物を反応させることにより一般式(5)で表わされる二級アミンを得る。例えば R_1 がシクロヘキシルメチル基又は置換ベンジル基である場合には、化合物(4)と対応する脂肪族アルデヒド又は置換ベンズアルデヒドとを適当な溶媒中で反応させ、これに還元剤を反応させることにより得られる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類等が使用できる。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等を例示できる。反応に際しては、一般式(4)の化合物に対し、脂肪族アルデヒド又は芳香族アルデヒド化合物を0.5～5倍モル量程度、好ましくは2倍モル量程度、還元剤を0.5～2倍モル量程度、好ましくは等モル量程度用いるのがよい。又、反応温度は0～60℃、好ましくは5～30℃であり、反応時間は1～24時間程度で完結する。

R_1 がアセトキシアセチル基である場合には化合物(4)とアセトキシアセチルクロライドとを適当な溶媒中、塩基の存在下に反応させることにより得られる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。塩基としては、例えばピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類が例示できる。

反応に際しては、一般式(4)の化合物に対し、アセトキシアセチルクロライドを1～2倍モル量程度、塩基を1～2倍モル量程度使用する。又、反応温度は0～100℃、好ましくは5～40℃であり、反応時間は1～24時間程度で完結する。

- 7 -

(C工程)

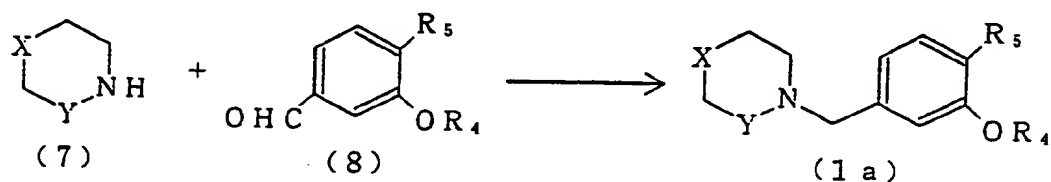
一般式(4)又は(5)で表わされる化合物と一般式(6)で表わされる1,2,4-ベンゾチアジアジン誘導体とを適当な溶媒中で反応させることにより一般式(I)で表わされる本発明化合物を得る。

溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。反応に際しては、一般式(4)又は(5)の化合物に対し、一般式(6)の化合物を1~3倍モル量程度使用する。又、反応温度は0~80℃、好ましくは10~40℃であり、反応時間は1~24時間程度で完結する。

また、本発明化合物を得る別法として、一般式(4)で表わされる化合物と一般式(6)で表わされる化合物を適当な溶媒中で反応させることにより一般式(I)でR₁が水素原子で表わされる二級アミンを得、この化合物とアセトキシアセチルクロライドとを塩基の存在下に反応させることにより一般式(I)でR₁がアセトキシアセチル基である本発明化合物を得ることもできる。反応は上記B又はC工程と同様の方法により行うことができる。

上記反応工程式(i)で原料として使用される一般式(1)で表わされる化合物は下記反応工程式(ii)~(iv)に従い製造することができる。

<反応工程式(ii)>



(式中、R₄は水素原子、メチル基又はフェノール性水酸基の保護基を、R₅は水素原子又はメトキシカルボニル基を表わす。X及びYは前記に同じ。)

上記において、R₄で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、例えば

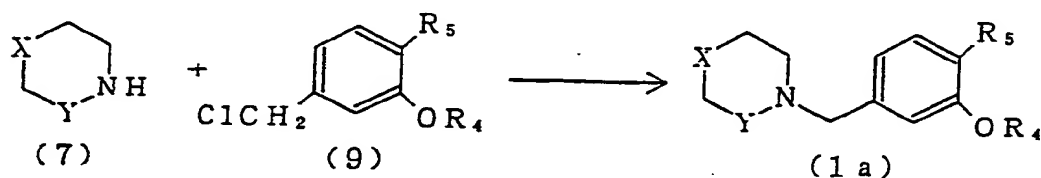
- 8 -

低級アルコキシカルボニル基、メトキシメチル基等を例示できる。

一般式(7)で表わされる化合物と一般式(8)で表わされる公知の芳香族アルデヒドとを適当な溶媒中で反応させ、これに適当な還元剤を用いることにより一般式(1a)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類等が使用できる。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等を例示できる。反応に際しては、一般式(7)の化合物に対し、一般式(8)の化合物を0.5～5倍モル量程度、好ましくは2倍モル量程度、還元剤を0.5～2倍モル量程度、好ましくは等モル量程度用いるのがよい。又、反応温度は0～60℃、好ましくは5～30℃であり、反応時間は1～24時間程度で完結する。

また、一般式(1a)で表される化合物は下記の反応工程式(Ⅲ)からも得られる。

<反応工程式(Ⅲ)>

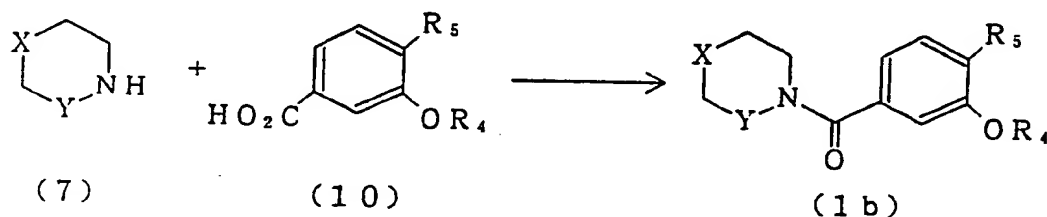


(式中、X、Y、R₄及びR₅は前記に同じ。)

一般式(7)の化合物と一般式(9)で表わされる置換ベンジルクロライドとを適当な溶媒中で反応させることにより一般式(1a)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が

使用できる。反応に際しては、式(7)の化合物に対し、一般式(9)の化合物を0.5～2倍モル量程度、好ましくは等モル量程度使用する。又、反応温度は0～100℃、好ましくは50～70℃であり、反応時間は1～24時間程度で完結する。

<反応工程式(iv)>



(式中、X、Y、R₄及びR₅は前記に同じ。)

一般式(7)の化合物と一般式(10)で表わされる置換芳香族カルボン酸とを適当な溶媒中、塩基の存在下に縮合剤を用いて反応させることにより一般式(1b)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。塩基としては、例えばピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類が例示できる。縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドやリン酸系の通常用いられる縮合剤、例えばシアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド等が使用できる。反応に際しては、式(7)の化合物に対し、一般式(10)の化合物を1～2倍モル量程度、塩基を1～2倍モル量程度、縮合剤を1～2倍モル量程度使用する。又、反応温度は0～100℃、好ましくは5～40℃であり、反応時間は1～24時間程度で完結する。

上記反応工程式(ii)～(iv)で得られる化合物(1a)、(1b)においてR₄が保護基である場合には公知慣用の方法に従ってこれを除去し化合物(1)を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば水、

酢酸等の極性溶媒が好ましい。例えば R_4 がメチル基の場合、化合物(1 a)、(1 b)に対し、47%-臭化水素酸を1~10倍モル量程度、好ましくは2~5倍モル量程度を使用する。又、反応温度は30~100°C、好ましくは50~90°Cであり、反応時間は1~24時間程度で完結する。

一般式(I)で表わされる化合物を適当な溶媒中に溶解し、無機酸又は有機酸を加えることにより対応する無機酸又は有機酸塩を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等のエステル類等が使用できる。塩形成に際しては、一般式(I)の化合物に対し、無機酸又は有機酸を1~3倍モル量程度、好ましくは1.5倍モル量程度を氷冷攪拌下に加え、エチルエーテル等の低極性溶媒で結晶化を行い、目的の化合物の塩を得る。

化合物(6)は公知の化合物であり、例えばSYNTHESIS, 1986, 864に記載の方法に従い合成できる。

上記反応工程式で得られた各化合物は、例えば濃縮、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常当分野で用いられる手段により単離、精製される。

本発明化合物を医薬として用いるに当たっては、予防又は治療の目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、その形態として例えば、経口剤、注射剤、坐剤等のいずれでも良く、これらの投与形態は、夫々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

経口用固型製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、この分野で一般的に使用されるもので良く、例えば、賦形剤としては乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、

メチルセルロース、エチルセルロース、シエラツク、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により、内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合の矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。

坐剤を調製する場合は、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、更に必要に応じてツイーン(登録商標)のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により或いはその剤型等により一定でないが、一般に投与単位形態当り経口剤では約1～1000mg、注射剤では約0.1～500mg、坐剤では約5～1000mgとするのが好ましい。又、上記投与形態を有する薬剤の1日当りの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によつて異なり一概に決定できないが、通常成人1日当り約0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgとすれば良く、これを1回、又は2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

(発明を実施するための最良の形態)

本発明を更に詳しく説明するため、以下に実施例及び参考例を挙げる。尚、表においてMeはメチル、Etはエチル、Buはブチル、Phはフェニル、Acはアセチル、MSは質量分析を意味する。

参考例 1

3-(1-ピペリジノメチル)フェノールの合成

3-ヒドロキシベンズアルデヒド 122gをエタノール 800mlに溶解させ、これにピペリジン 210gをゆつくり添加した。次に氷冷下に、水素化ホウ素ナトリウム 38gを添加し、室温にて8時間攪拌した。減圧下に濃縮し、氷水、次に塩酸を加えて酸性溶液とした後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に炭酸ナトリウムを添加してアルカリ溶液とし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去して白色結晶の3-(1-ピペリジノメチル)フェノール 106g(収率55%)を得た。

参考例 2

1-(3-ヒドロキシベンジル)-2-ピペリドンの合成

60%水素化ナトリウム 0.8gをN,N-ジメチルホルムアミド 6mlに懸濁させアルゴン気流下水冷中、2-ピペリドン 1.98gのN,N-ジメチルホルムアミド 8ml溶液を滴下し、次いで室温下に3-メトキシベンジルククロライド 2.82gのN,N-ジメチルホルムアミド 8ml溶液を滴下し、65℃で8時間攪拌した。冷後氷水を加えジエチルエーテルで抽出操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、1-(3-メトキシベンジル)-2-ピペリドン 4.3gを得た。これを47%-臭化水素酸 10ml中で12時間加熱した後、炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。減圧下に溶媒を留去して1-(3-ヒドロキシベンジル)-2-ピペリドン 2.3g(収率57%)を得た。

参考例 3

3-(1-ピペリジノカルボニル)フェノールの合成

ピペリジン 2.2mlのジクロロメタン 30ml溶液に3-ヒドロキシ安息香酸 3g、ジメチルアミノピリジン 0.27g、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

4. 5gを氷冷下に加え8時間攪拌した。水-酢酸エチルで抽出を行い有機層の溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、白色結晶の3-（1-ピペリジノカルボニル）フェノール 3.8g（収率85%）を得た。

参考例 4

クロロスルホニルイソシアネート 5.2gのニトロメタン 45ml溶液に氷冷下、N-メチルアニリンのニトロメタン溶液を徐々に滴下した。これに塩化アルミニウム 5.1gを加え30分間加熱還流した。冷後、氷水に注いで析出する結晶を濾集した。エタノールより再結晶を行って白色結晶の2H-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-オン-1,1-ジオキサイド 3.1g（収率48%）を得た。

次にこの2H-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-オン-1,1-ジオキサイド 500mgを1,2-ジクロロベンゼン 3mlに懸濁させ、五塩化リン 540mgを添加した。170℃で1.5時間攪拌後、85℃で減圧下に溶媒を留去し、3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 480mg（収率88%）を得た。

実施例 1

3-[N-[3-[3-(ピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシベンジルアミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド（化合物1）の合成

(i) アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム 2.2gをN,N-ジメチルホルムアミド 20mlに懸濁させ、これに参考例1で得た3-(1-ピペリジノメチル)フェノール 9.6gのN,N-ジメチルホルムアミド 30ml溶液を滴下し、室温にて30分間攪拌した。次にN-(3-ブロモプロピル)フタルイミド 14.7gのN,N-ジメチルホルムアミド 50ml溶液を滴下し、65℃で8時間攪拌した。冷後、ジエチルエーテル：水（1：1）を加えて抽出を行い、有機層を減圧下に濃縮した。これに6N塩酸を加えて水層へ抽出し、さらにこの水層に水酸化カリウムを加えてアルカリ性としてジエチルエーテルで抽出を行つた。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去して透明油状のN-[3-[3-(ピペリジ

ノメチル) フェノキシ] プロピル] フタルイミド 16.3g (収率86%) を得た。

(ii) N- [3- [3- (ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピル] フタルイミド 16.3gのメタノール 150ml溶液にヒドラジン 1水和物 2.3gを加え、70℃で4時間加熱した。冷後、溶媒を留去し、6 N塩酸30mlを加え60℃で15分間加熱した。冷後、不溶物を濾過し、水酸化カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチル：ジエチルエーテル (1：1) で抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して淡黄色油状の3- [3- (1-ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピルアミン 8.3g (収率78%) を得た。

(iii) p-アニスアルデヒド 9.3gのエタノール50ml溶液に3- [3- (1-ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピルアミン 16.9gのエタノール25ml溶液を滴下した。室温にて20分間攪拌後、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム 2.9gを添加して室温で8時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、氷水、次に6 N塩酸を加えて酸性溶液とした後、酢酸エチルで洗浄した。水層に水酸化カリウムを添加してアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去してN- [3- [3- (ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピル] -4'-メトキシベンジルアミン 20.3g (収率80%) を得た。

(iv) N- [3- [3- (ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピル] -4'-メトキシベンジルアミン 320mgのクロロホルム 5ml溶液に参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 200mgを添加し、室温下8時間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルム：メタノール (20：1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して3- [N- [3- [3- (ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピル] -4'-メトキシベンジルアミノ] -4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 480mg (収率98%) を得た。これをエタノール溶液とし、氷冷下にシユウ酸二水和物 110mgのエタノール溶液を滴下し、ジエチルエーテルを加えてシユウ酸塩とし、第1表の化合物1を白色結晶で400mg (収率68%) 得た。

融点：65～70℃ (dec.)

実施例 2

実施例 1 (iv) で得られた 3-[N-[3-[3-(ピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシベンジルアミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 1g を酢酸エチル 10ml に溶解し、これに 4N-塩酸/酢酸エチル 1ml を氷冷下に滴下し、次に n-ヘキサン 5ml を滴下して塩酸塩とし、第 1 表の化合物 2 を白色結晶で 1.05g (収率 98%) 得た。

融点: 94~99°C

実施例 3

実施例 1 (iii) の p-アニスアルデヒドの代りに相当する置換ベンズアルデヒドを用い実施例 1 と同様に反応させて第 1 表に示す化合物 3~9、11~14 を合成した。

実施例 4

参考例 4 の N-メチルアニリンの代りに N-エチルアニリンを用い同様の操作を行って得られる白色結晶の 3-クロロ-4-エチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 0.8g を実施例 1 (iii) で得た N-[3-[3-(ピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシベンジルアミン 1.2g のクロロホルム 12ml 溶液に添加して室温にて 8 時間攪拌した。実施例 1 と同様に精製し、3-[N-[3-[3-(ピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシベンジルアミノ]-4-エチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 1.67g (収率 88%) を得た。これを実施例 1 と同様にしてシユウ酸塩とし、第 1 表の化合物 15 を白色結晶で 1.81g (収率 92%) 得た。

融点: 85~90°C

実施例 5

参考例 4 の N-メチルアニリンの代りに相当する N-置換アニリンを用い実施例 1 及び 4 と同様に反応させて第 1 表に示す化合物 16~20 を合成した。

実施例 6

参考例 1 の ピペリジンの代りに N-メチルピペラジンを用い参考例 1 及び実施例 1 と同様の操作を行って 3-[3-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)フェノキシ]プロピルアミンを得た。この化合物 1.0g をクロロホルム 30ml に溶

解し、参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 0.88gを添加し、室温で8時間攪拌した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1）で精製し、次にこれを酢酸エチルに溶解し、4N塩酸/酢酸エチル溶液を滴下して白色結晶の塩酸塩として3-[N-[3-[3-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド（化合物24）を1.72g（収率92%）得た。

融点：218~223°C（dec.）

実施例7

(i) 60%水素化ナトリウム 0.44gのN,N-ジメチルホルムアミド 5ml溶液に、アルゴン気流下氷冷中で、参考例2で得た1-(3-ヒドロキシベンジル)-2-ピペリドン 2.3gのN,N-ジメチルホルムアミド 10ml溶液を滴下した。次いで室温下にN-(3-ブロモプロピル)フタルイミド 2.8gのN,N-ジメチルホルムアミド 10ml溶液を滴下し、65°Cで8時間攪拌した。冷後、氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、次に6N塩酸で水層に抽出し、水酸化ナトリウムで再度アルカリ性とした後、再びジエチルエーテルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去してN-[3-[3-(2-オキソピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]フタルイミドを得た。これを実施例1(ii)と同様にヒドラジンによる加水分解処理を行い3-[3-(2-オキソピペリジノメチル)フェノキシ]プロピルアミン 1.4g（収率51%）を得た。

(ii) 3-[3-(2-オキソピペリジノメチル)フェノキシ]プロピルアミン 1.4gをクロロホルム 10mlに溶解し、これに参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 0.7gを徐々に添加し、室温で8時間攪拌した。次に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30：1）により精製し、白色結晶の3-[N-[3-[3-(2-オキソピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド（化合物10）を1.1g（収率83%）得た。

融点：137～138℃

実施例 8

実施例 1 (i) で 3-(1-ピペリジノメチル) フェノールの代りに参考例 3 で得た 3-(1-ピペリジノカルボニル) フェノールを用いて同様の操作を行って得られる 3-[3-(1-ピペリジノカルボニル) フェノキシ] プロピルアミン 1g をクロロホルム 7ml に溶解し、参考例 4 で得た 3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジジン-1,1-ジオキサイド 0.88g を添加し、実施例 1 と同様な処理を行い 3-[N-[3-[3-(1-ピペリジノカルボニル) フェノキシ] プロピル] アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジジン-1,1-ジオキサイド (化合物 26) を 0.98g (収率 56%) 得た。

融点：80～82℃

実施例 9

(i) 1,4-ジクロロ-(trans) 2-ブテン 10g の N,N-ジメチルホルムアミド 100ml 溶液にフタルイミドカリウム 16.5g を氷冷下に添加した。室温で 8 時間攪拌し、水-酢酸エチルで抽出を行い、有機層を溶媒留去した。次にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1) により精製し、N-[4-クロロ-(trans) 2-ブテニル] フタルイミド 9.6g (収率 51%) を得た。

(ii) 実施例 1 の操作と同様に、3-(1-ピペリジノメチル) フェノールと反応後、ヒドラジンによる加水分解処理を行い 4-[3-(1-ピペリジノメチル) フェノキシ]-(trans) 2-ブテニルアミン 1.56g を得た。このアミン体 1g のクロロホルム 30ml 溶液に参考例 4 で得た 3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジジン-1,1-ジオキサイド 0.9g を添加し、実施例 1 と同様な処理を行い白色結晶の 3-[N-[4-[3-(1-ピペリジノメチル) フェノキシ]-(trans) 2-ブテニル] アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジジン-1,1-ジオキサイド (化合物 23) を 1.57g (収率 90%) 得た。

融点：116～120℃

実施例 10

実施例9の1,4-ジクロロ- (trans) 2-ブテンの代りに1,4-ジクロロ- (cis) 2-ブテンを用いて同様の操作を行い、白色結晶の3-[N-[4-[3-(ピペリジノメチル) フェノキシ] - (cis) 2-ブテニル] アミノ] - 4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド (化合物22) を収率64%で得た。

融点: 138~142°C

実施例11

3-[3-(ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピルアミンに参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイドを実施例1と同様に反応させて得られる3-[N-[3-[3-(ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピル] アミノ] - 4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 1.78gのN,N-ジメチルホルムアミド 10ml溶液にアルゴン気流下氷冷して60%水素化ナトリウム 0.18gを添加した。これにアセトキシアセチルクロライド 0.6gを滴下し室温にて12時間攪拌した。反応液に氷水を加え、水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出し、続いて溶媒を留去した。クロロホルム: メタノール (10: 1) でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製を行い、3-[N-[3-[3-(ピペリジノメチル) フェノキシ] プロピル] -アセトキシアセチルアミノ] - 4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド 0.33g (収率15%) を得た。この油状物を実施例1と同様にしてシユウ酸塩とし、第1表の化合物21を0.28g (収率71%) 得た。

融点: 86~89°C

実施例12

実施例9で3-(1-ピペリジノメチル) フェノールの代りに3-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル) フェノールを、1,4-ジクロロ- (trans) 2-ブテンの代りに1,4-ジクロロ- (cis) 2-ブテンを用いて同様の操作を行い、3-[N-[4-[3-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル) フェノキシ] - (cis) 2-ブテニル] アミノ] - 4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-

1,1-ジオキサイドを得た。これを酢酸エチル溶液とし、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を氷冷下に滴下し、塩酸塩とし、第1表の化合物25を収率25%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.62 (3 H, s)、2.84 (4 H, brs)、2.99 (4 H, brs)、3.56 (2 H, s)、
3.62 (3 H, s)、4.14 (2 H, brs)、4.72 (2 H, d)、5.26 (2 H, brs)、
5.78 (2 H, brs)、6.60~7.92 (8 H, m)

実施例13

参考例1の3-ヒドロキシベンズアルデヒドの代りに3-ヒドロキシ-4-カルボキシメチルベンズアルデヒドを用い、参考例1及び実施例1と同様な処理により得られる3-[2-カルボキシメチル-5-(ピペリジノメチル)フェノキシ]プロピルアミンを参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイドと実施例1と同様に反応させ、クロロホルム:メタノール(20:1)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製を行い、3-[N-[3-[2-カルボキシメチル-5-(ピペリジノメチル)フェノキシプロピル]-N-(4-メトキシベンジル)]アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイドを収率24%で得た。これを酢酸エチル溶液とし、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を氷冷下に滴下し、塩酸塩の白色結晶とし、第1表の化合物27を収率75%で得た。

融点: 93~97°C

実施例14

実施例9の1,4-ジクロロ-(trans) 2-ブテンの代りに1,4-ジクロロ-(cis) 2-ブテンを用い、3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイドの代りに3-クロロ-4-n-ブチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイドを用いて同様の操作を行い、塩酸塩として結晶化を行い、白色結晶の3-[N-[4-[3-(ピペリジノメチル)フェノキシ]-(cis) 2-ブテニル]アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン-1,1-ジオキサイド(化合物28)を収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

-20-

0.95 (3 H, t, $J = 7$ Hz)、1.40~2.03 (10H, m)、2.86~3.04 (4 H, m)、
3.98~4.08 (2 H, m)、4.01 (2 H, s)、4.16~4.22 (2 H, m)、
4.88 (2 H, m)、5.67~5.73 (1 H, m)、5.84~5.92 (1 H, m)、
6.92~7.94 (8 H, m)

実施例 15

実施例 9 の 1,4-ジクロロ- (trans) 2-ブテンの代りに 1,4-ジクロロ- (cis) 2-ブテンを用い、3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジジン-1,1-ジオキサイドの代りに 3-クロロ-4-メチル-6-メトキシ-1,2,4-ベンゾチアジジン-1,1-ジオキサイドを用いて同様の操作を行い、塩酸塩として結晶化を行い、白色結晶の 3-[N-[4-[3-(ピペリジノメチル)フエノキシ]-(cis) 2-ブテニル]アミノ]-4-メチル-6-メトキシ-1,2,4-ベンゾチアジジン-1,1-ジオキサイド (化合物 29) を収率 65% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.55~1.83 (6 H, m)、2.68~2.82 (5 H, m)、3.52 (3 H, s)、
3.76~3.82 (2 H, m)、3.84 (3 H, s)、4.13~4.16 (2 H, m)、
4.76~4.79 (2 H, m)、5.71~5.78 (1 H, m)、5.82~5.92 (1 H, m)、
6.85~7.42 (7 H, m)

第 1 表

化合物番号	構造式	融点 (°C) 質量分析	元素分析値 (計算値、 実測値)
1	 (CO ₂ H) ₂ · 2H ₂ O	65-70 (dec.) HS 562 (H+)	C ₃₁ H ₃₈ N ₄ O ₄ S · (CO ₂ H) ₂ · 2H ₂ O C H N 57.54 6.44 8.13 57.81 6.37 7.81
2	 HCl · 2H ₂ O	94-99 HS 562 (H+)	C ₃₁ H ₃₈ N ₄ O ₄ S · HCl · 2H ₂ O C H N 58.02 6.82 8.82 58.85 6.66 8.67
3	 (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O	108-111 HS 532 (H+)	C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₃ S · (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O C H N 59.98 6.29 8.74 60.30 6.36 8.59
4	 (CO ₂ H) ₂ · 3/2H ₂ O	93.5-96.5 HS 566 (H+)	C ₃₀ H ₃₅ N ₄ O ₃ SCl · (CO ₂ H) ₂ · 3/2H ₂ O C H N 56.18 5.89 8.19 56.34 5.74 8.13
5	 (CO ₂ H) ₂ · 1/2H ₂ O	99-103 (dec.) HS 578 (H+)	C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₅ S · (CO ₂ H) ₂ · 1/2H ₂ O C H N 56.79 5.66 10.35 56.82 5.85 10.03

第 1 表 (続き)

化合物番号	構造式	融点 (°C) 質量分析	元素分析値 (計算値) (実測値)
6	 $(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	80-82 HS 547 (H+1)	$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C H N 60.53 6.47 8.56 60.67 6.42 8.31
7	 $(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	85-88 HS 563 (H+)	$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C H N 57.54 6.44 8.13 57.70 6.23 7.92
8	 $(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	80-83 HS 563 (H+1)	$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C H N 59.09 6.31 8.35 59.09 6.29 8.36
9	 $(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 5/2\text{H}_2\text{O}$	83-87 HS 623 (H+1)	$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot 5/2\text{H}_2\text{O}$ C H N 55.47 6.52 7.39 55.67 6.24 7.33
10	 $3/4\text{H}_2\text{O}$	137-138 HS 457 (H+1)	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ C H N 58.77 6.33 11.92 58.84 6.51 11.95

第 1 表 (続き)

化合物番号	構造式	融点 (°C) 質量分析	元素分析値 (計算値・ 実測値)
1 1	 (CO ₂ H) ₂ · 2H ₂ O	96-98 HS 577 (M+1)	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅ S · (CO ₂ H) ₂ · 2H ₂ O C H N 56.40 6.02 7.97 56.69 5.85 7.85
1 2	 (CO ₂ H) ₂ · 1/3H ₂ O	102-105 HS 548 (M+)	C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₄ S · (CO ₂ H) ₂ · 1/3H ₂ O C H N 59.61 6.04 8.69 59.58 6.27 8.53
1 3	 1/4H ₂ O	78.5-79.5 HS 547 (M-1)	C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₄ S · 1/4H ₂ O C H N 65.14 6.65 10.13 65.22 6.91 9.91
1 4	 (CO ₂ H) ₂ · 2H ₂ O	83.5-85.5 HS 539 (M+1)	C ₃₀ H ₄₂ N ₄ O ₅ S · (CO ₂ H) ₂ · 2H ₂ O C H N 57.81 7.28 8.43 57.70 7.01 8.18
1 5	 (CO ₂ H) ₂ · 1/2H ₂ O	85-90 HS 577 (M+1)	C ₃₂ H ₄₀ N ₄ O ₄ S · (CO ₂ H) ₂ · 1/2H ₂ O C H N 60.43 6.41 8.29 60.15 6.52 8.00

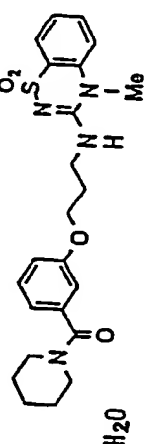
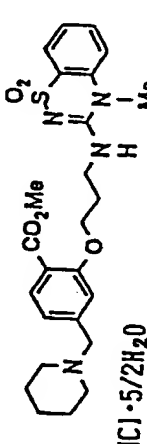
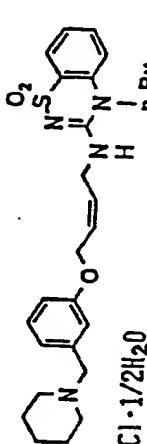
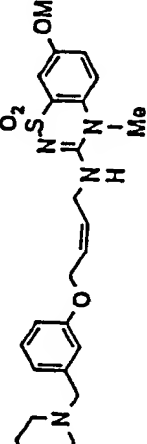
第 1 表 (続き)

化合物番号	構造式	融点 (°C) 質量分析	元素分析値 (計算値) (実測値)
16	 $(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$	81-86 HS 501 (H+1)	$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C H N 60.15 6.63 8.02 60.38 6.63 7.76
17	 $3/2 (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$	77-80 HS 605 (H+1)	$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 3/2 (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ C H N 59.34 6.46 7.48 59.57 6.35 7.64
18	 $(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	92-96 HS 625 (H+1)	$\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C H N 62.28 6.05 7.65 62.53 6.04 7.49
19	 $(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$	84-89 HS 597 (H+1)	$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl} \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ C H N 56.93 5.79 8.05 57.00 5.79 7.95
20	 $(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \frac{1}{5} \text{H}_2\text{O}$	90-95 HS 597 (H+1)	$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl} \cdot (\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot \frac{1}{5} \text{H}_2\text{O}$ C H N 57.38 5.75 8.11 57.42 5.64 8.11

第 1 表 (続き)

化合物番号	構造式	融点 (°C) 質量分析	元素分析値 (計算値) (実測値)
21	<p>(CO₂H)₂·H₂O AcOCH₂ O Me</p>	86-89 HS 543 (H+1)	<p>C₂₇H₃₄N₄O₆S·(CO₂H)₂·H₂O</p> <p>C H N</p> <p>53.53 5.89 8.61</p> <p>53.75 5.75 8.47</p>
22		138-142 HS 455 (H+1)	<p>C₂₄H₃₀N₄O₃S</p> <p>C H N</p> <p>63.41 6.65 12.32</p> <p>63.07 6.85 12.28</p>
23	<p>5/2H₂O</p>	116-120 HS 455 (H+1)	<p>C₂₄H₃₀N₄O₃S·5/2H₂O</p> <p>C H N</p> <p>57.70 7.06 11.21</p> <p>57.40 6.82 10.85</p>
24	<p>Me·N HCl·3/2H₂O</p>	218-223 (dec.) HS 458 (H+1)	<p>C₂₃H₃₁N₅O₃S·HCl·3/2H₂O</p> <p>C H N</p> <p>53.02 6.77 13.44</p> <p>53.12 6.88 13.41</p>
25	<p>Me·N HCl·3H₂O</p>	HS 470 (H+1)	<p>C₂₄H₃₁N₅O₃S·HCl·3H₂O</p> <p>C H N</p> <p>51.47 6.84 12.50</p> <p>51.62 6.92 12.47</p>

第 1 表 (続き)

化合物番号	構造式	融点 (°C) 質量分析	元素分析値 (計算値) (実測値)
26	 H ₂ O	80-82 HS 457 (H+1)	$C_{23}H_{28}N_4O_4 \cdot H_2O$ C H N 58.21 6.37 11.81 58.14 6.18 11.51
27	 HCl · 5/2H ₂ O	93-97 HS 501 (H+1)	$C_{25}H_{32}N_4O_5 \cdot HCl \cdot 5/2H_2O$ C H N 51.67 6.42 9.64 51.40 6.34 9.54
28	 HCl · 1/2H ₂ O	HS 497 (H+1)	$C_{27}H_{36}N_4O_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ C H N 59.82 7.06 10.33 60.10 7.00 10.34
29	 HCl · 1/2H ₂ O	HS 485 (H+1)	(吸 湿 性)

-27-

薬理試験1 胃酸分泌抑制作用

雄性Wistar系ラット（体重172～200g）を1群7～8匹とし、24時間絶食後、エーテル麻酔下に開腹し、Shayらの方法〔Gastroenterology, 1, 420 (1963)〕に従い幽門を結紮した。4時間後屠殺し、胃を摘出し、胃液を採取した。採取した胃液を遠心分離（3000rpm, 10分）した後、胃液量と酸度を測定した。被験化合物は水に溶解し、種々の用量で、幽門結紮直後に十二指腸内投与した。結果を第2表並びに第3表に示した。

第 2 表

化 合 物	Dose(mg/kg)	胃液量(ml)	酸度(μ Eq/ml)	総酸分泌量(μ Eq)
コントロール		4.8 \pm 1.5	78.4 \pm 12.0	391.6 \pm 161.6
化合物 2	3	3.7 \pm 0.9	64.8 \pm 15.1	247.8 \pm 96.9
	10	3.4 \pm 1.8	54.9 \pm 16.1	205.9 \pm 165.0
	30	2.4 \pm 1.4	30.9 \pm 16.7	85.3 \pm 92.7

第 3 表

化 合 物	Dose(mg/kg)	胃液量(ml)	酸度(μ Eq/ml)	総酸分泌量(μ Eq)
コントロール		2.5 \pm 0.5	65.2 \pm 10.7	162.3 \pm 41.6
化合物 2 2	3	2.0 \pm 0.6	8.6 \pm 8.2	15.5 \pm 9.6
	10	2.3 \pm 1.0	2.1 \pm 3.9	4.5 \pm 9.4
化合物 2 8	10	2.2 \pm 0.8	59.2 \pm 12.4	133.3 \pm 69.0
	30	1.5 \pm 0.5	32.0 \pm 14.4	53.6 \pm 32.9
	100	1.1 \pm 0.5	4.9 \pm 8.2	4.6 \pm 7.1

薬理試験2 塩酸潰瘍に対する作用

雄性Wistar系ラット（体重156～189g）を1群5～8匹とし、24時間絶食後、

0.6N塩酸5 ml/kgを胃内に注入し、1時間後屠殺した。胃を摘出後、1%ホルマリンを注入し、同液中で固定した。胃を大弯に沿って切開し、障害の長径 (mm) を測定し、その総和を潰瘍係数とした。被験化合物は水に溶解し、種々の用量で、塩酸注入前1時間に経口投与した。結果を第4表、第5表並びに第6表に示した。

第 4 表

化 合 物	Dose(mg/kg)	潰瘍係数	抑制率(%)
コントロール		72.7±23.7	
化合物 2	3	48.3±17.8	33.6
	10	32.1±24.9	55.8
	30	10.9±17.2	85.0
	100	4.0± 6.1	94.5

第 5 表

化 合 物	Dose(mg/kg)	潰瘍係数	抑制率(%)
コントロール		61.2±25.4	
化合物 22	10	51.1±20.4	16.5
	30	39.4±13.2	35.6
	100	31.6± 5.0	48.4

-29-

第 6 表

化 合 物	Dose(mg/kg)	潰瘍係数	抑制率(%)
コントロール		150.0±35.2	
化合物 28	10	116.1±34.9	22.6
	30	55.8±32.4	62.8
	100	5.1± 4.1	96.6

以下に本発明化合物を用いた製剤例を挙げる。

製剤例 1 錠剤

錠剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物 2	100mg
乳糖	47mg
トウモロコシデンプン	50mg
結晶セルロース	50mg
ヒドロキシプロピルセルロース	15mg
タルク	2mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
エチルセルロース	30mg
不飽和脂肪酸グリセリド	2mg
二酸化チタン	2mg
1錠当たり	300mg

製剤例 2 顆粒剤

顆粒剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物 17	200mg
マンニトール	540mg
トウモロコシデンプン	100mg

-30-

結晶セルロース	100mg
ヒドロキシプロピルセルロース	50mg
タルク	10mg
<hr/>	
1包当たり	1000mg

製剤例3 細粒剤

細粒剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物22	200mg
マンニトール	520mg
トウモロコシデンプン	100mg
結晶セルロース	100mg
ヒドロキシプロピルセルロース	70mg
タルク	10mg
<hr/>	
1包当たり	1000mg

製剤例4 カプセル剤

カプセル剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物28	100mg
乳糖	50mg
トウモロコシデンプン	47mg
結晶セルロース	50mg
タルク	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
<hr/>	
1カプセル当たり	250mg

製剤例5 シロツブ剤

シロツブ剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物2	1g
------	----

-31-

精製白糖	60g
パラヒドロキシ安息香酸エチル	5mg
パラヒドロキシ安息香酸ブチル	5mg
香料	適量
着色料	適量
精製水	適量
全量	100ml

製剤例6 注射剤

注射剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物17	100mg
注射用蒸留水	適量
1管中	2ml

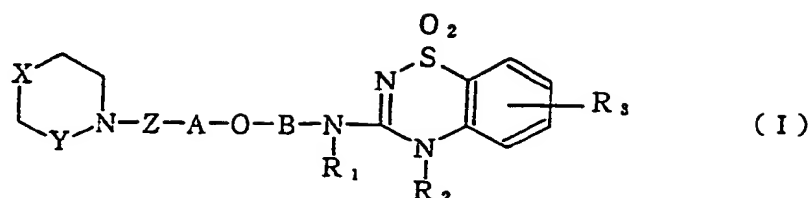
製剤例7 坐剤

坐剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物22	100mg
ウイテツプゾールS-55	1400mg
(ラウリン酸からステアリン酸までの飽和脂肪酸の モノー、ジー、トリーグリセライド混合物、ダイナ マイトノーベル社製)	
1個当たり	1500mg

請求の範囲

(1) 一般式 (I)



(式中、Xはメチレン基又は低級アルキル基で置換された窒素原子を表わし、Y及びZはメチレン基又はカルボニル基を表わし、Aはメトキシカルボニル基で置換されてもよいフェニレン基を表わし、Bは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を表わし、R₁は水素原子、アセトキシアセチル基、シクロヘキシルメチル基又はベンゼン環が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、メチレンジオキシ基もしくは水酸基で置換されてもよいベンジル基を表わし、R₂は低級アルキル基又はフェニル基を表わし、R₃は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表わす。但し、X、Y及びZがメチレン基で、Aが無置換フェニレン基、Bが低級アルキレン基、R₁が水素原子である場合は除く。)で表わされるベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(2) R₂がメチル基又はn-ブチル基である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(3) Bがブテニレン基、R₁が水素原子である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(4) Bがトリメチレン基、R₁がメトキシ基で置換されてもよいベンジル基である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(5) X、Y及びZがメチレン基であり、Aがメタ置換フェニレン基、Bがトリメチレン基、R₁がメトキシ基で置換されたベンジル基、R₂がメチル基又はn-ブチル基、R₃が水素原子である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアジアジ

ン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(6) X、Y及びZがメチレン基、Aがメタ置換フェニレン基、Bがシス-ブテニレン基、R₁が水素原子、R₂がメチル基又はn-ブチル基、R₃が水素原子である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアジアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(7) 請求の範囲第1項記載のベンゾチアジアジン誘導体、その水和物又はその酸付加塩の有効量と薬学的に許容される担体とを含有する消化性潰瘍治療剤。

(8) 請求の範囲第1項記載のベンゾチアジアジン誘導体、その水和物又はその酸付加塩の有効量を患者に投与することを特徴とする消化性潰瘍の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00672

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl⁵ C07D285/24, 417/12, A61K31/54

II. FIELDS SEARCHED

Classification System	Minimum Documentation Searched ⁷
IPC	C07D285/24, 417/12, A61K31/54

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸

Chemical Abstracts 1967 - 1990

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	JP, A, 60-112781 (Smith Klein and French Laboratories Ltd.), June 19, 1985 (19. 06. 85), Claim, lines 5 to 10, lower right column, page 7 & AU, A, 8434754 & EP, A, 172968 & CA, A, 1240322	1-7
A	JP, A, 59-116277 (Beecham Group PLC), July 5, 1984 (05. 07. 84), Claim & EP, A, 105732 & US, A, 4558044 & US, A, 4590192	1-7

¹⁰ Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search
August 5, 1992 (05. 08. 92)

Date of Mailing of this International Search Report
August 25, 1992 (25. 08. 92)

International Searching Authority
Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 8, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 pertains to a medical treatment of the human or animal body by operation or curing and a diagnostic method.

2. ☐ Claim numbers, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int Cl ⁵ C 0 7 D 2 8 5 / 2 4 , 4 1 7 / 1 2 , A 6 1 K 3 1 / 5 4		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
I P C	C 0 7 D 2 8 5 / 2 4 , 4 1 7 / 1 2 , A 6 1 K 3 1 / 5 4	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
Chemical Abstracts 1967-1990年		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 60-112781 (スミス・クライン・アンド・フレンチ・ラボラトリーズ・リミテッド), 19. 6月. 1985 (19. 06. 85), 特許請求の範囲及び第7頁右下欄第5-10行 &AU, A, 8434754 & EP, A, 172968 &CA, A, 1240322	1-7
A	JP, A, 59-116277 (ビーチャム・グループ・ビーエルシー), 5. 7月. 1984 (05. 07. 84), 特許請求の範囲 & EP, A, 105732 &US, A, 4558044 & US, A, 4590192	1-7
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
05. 08. 92	25.08.92	
国際調査機関	権限のある職員	
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	4 C 8 3 1 4
	松 浦 新 司	◎

第2ページから続く情報

V. ☒ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

人又は動物の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

